DIE THERAPIEWOCHE

OFFIZIELLES ORGAN DER DEUTSCHEN THERAPIEWOCHE
BERICHTE ÜBER DIE GESAMTE THERAPIE

5. Jahrgang
1954/55



VERLAG G. BRAUN GMBH · KARLSRUHE

L e r c h e : Aufgaben des Tierarztes bei der Gewinnung des Ausgangsmaterials für die Frischzellentherapie nach Niehans. B. u. MTW. 10, 156, 1954.
L ü t j e F.: Ergänzung meiner Arbeit: „Beobachtungen bei der Salmonellose der Boviden in Niedersachsen" in Richtung der Affinität der Salmonella-dublin-Kiel zu den Geburtswegen des Rindes unter Sichtung des Schrifttums. Berliner und Münchener Tierärztl. Wschr. 7, 1954.
M e y n : Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbakterien im Fleisch tuberkulöser Rinder. Monatsh. f. Tierheilkunde 5, 106, 1954.
N i e b e r l e : Tuberkulose und Fleischhygiene, Jena 1938.
R a s c h K.: Salmonella-dublin-Funde im Uterus des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. 394, 1953.
R i e t s c h e l H. G.: Der augenblickliche Stand unserer Erfahrungen mit der Niehansschen Frischzellentherapie. Med. Klin. 49, 317, 1954.
S c h m i d t F.: Die generalisierte Tuberkulose, Stuttgart 1951.
S c h ö n b e r g - Z i e t z s c h m a n n : Tierärztliche Fleischuntersuchung. Berlin 1951.
Z e r f a s s H., F r i t z s c h e K., T a y l o r E. u. S c h o r e g g e B.: Die Schafbrucellose in Rheinland-Pfalz. Tierärztl. Umsch. 35, 1954.

Anschrift des Verfassers: Schlachthof, Bremen

Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. H. Lettré):

Prüfung der organspezifischen Wirkung von Zellinjektionen

Von H. LETTRÉ

In den letzten Jahren ist die von P. N i e h a n s [1] entwickelte Zellular-Therapie bekannter geworden und ihre zunehmende Anwendung wirft die Frage nach den Grundlagen dieser Methodik auf, bei der es sich bisher um ein Gebiet reiner Empirie handelt. Das Vorgehen, in einen Organismus Zellen eines Tierorgans in überlebender Form (Frischzellen) oder in konservierter Form (Trockenzellen) einzubringen, bringt eine Fülle von Fragen mit sich, deren Beantwortung in dem Gebiet zwischen den Erfahrungen über die Transplantation von Organen oder organisierten Systemen und denen über die Wirkung von Organextrakten liegt. Ich möchte dazu Stellung nehmen, wie weit von der Grundlagenforschung her Anhaltspunkte für eine Berechtigung dieser Methode gegeben sind und wie weit sie noch offene Fragen berührt.

Der klassische Weg einer Therapie mit z. B. reinen Hormonen führte zunächst durch Wegnahme einer Drüse und die hierdurch bedingten Ausfallserscheinungen zur Erkennung ihrer Funktion. Damit wurde weiterhin die Auswertung der Inhaltsstoffe der Drüse möglich gemacht, so daß diese angereichert und schließlich rein dargestellt werden können, wodurch die Möglichkeit einer Therapie mit definierten Produkten bei definierbaren Symptomen gegeben ist.

Es erscheint nun von Interesse, außerhalb des Problems der N i e h a n s schen Zellular-Therapie nach Beispielen zu suchen, in denen eine definierte Schädigung nur durch Injektion von ganzen Zellen, nicht aber durch Extrakte aus Zellen behoben werden kann. Ein solches Beispiel findet sich auf dem in den letzten Jahren so intensiv bearbeiteten Gebiet der Behebung von Strahlenschäden. Neben der Entdeckung einer Reihe von chemischen Faktoren dieser Wirkung, auf die hier nicht eingegangen werden soll, sind auf diesem Gebiet bemerkenswerte Befunde von L o r e n z [2] und Mitarbeitern in USA erhoben worden. Die Autoren fanden, daß die Wirkung einer Ganzbestrahlung von Tieren mit einer tödlichen Dosis durch Injektion von Knochenmarkzellen, die von unbestrahlten Tieren gewonnen wurden, behoben werden kann. In diesen (auch von anderen Autoren [3] durchgeführten und bestätigten) Versuchen erwiesen sich auch Knochenmarkzellen von anderen Tierarten als wirksam, jedoch ist es in diesem Falle bisher nicht möglich gewesen, einen Extrakt aus Knochenmarkzellen mit gleicher Wirkung herzustellen. Hierin könnte man einen Beweis für die Notwendigkeit der ganzen Zelle in ihrer Gesamtheit für diese Wirkung sehen; es besteht jedoch auch die Deutungsmöglichkeit, daß es sich um einen so labilen Inhaltsstoff der Zelle handelt, daß man ihn bei der Zerstörung von Zellen nicht unverändert extrahieren kann. Dieser Faktor erweist sich auch als strahlenempfindlich, so daß die Zellen aus bestrahltem Knochenmark unwirksam sind. Dieses Beispiel erscheint aber von grundsätzlichem Interesse, daß etwa die Zell-Therapie, wenn nicht mit der Gesamtheit der Zelle, so doch mit besonderen labilen Verbindungen, die man durch Extraktion nicht gewinnen kann, zur Wirkung kommen könnte.

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 2. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. U h l e n b r u c k , Köln, gehalten.

Aus der außerordentlich umfangreichen Literatur über die Wirkung von Organextrakten oder Organpräparationen, wie Hydrolysaten oder Autolysaten auf Wachstumsvorgänge, könnten wir eine Fülle von Anhaltspunkten herausfinden, wie sich die Zellwirkung etwa klären ließe. Ich möchte auf diesem Gebiet nur über neuere Arbeiten eines finnischen Autors T e i r [4] berichten, der wiederum außerhalb des Rahmens der Zellular-Therapie die Wirkung von Zellinjektionen auf korrespondierende Organe untersucht hat. Dies sei zunächst am Beispiel der Leber erläutert. Die mitotische Aktivität in der Leber von Ratten verschiedenen Alters ist in der Tabelle 1 zusammengestellt; die Werte zeigen,

Tabelle 1: Mitoserate in Rattenleber

Alter	Mitoserate	Alter	Mitoserate
Neugeboren	11, 16, 13	8 Wochen	2, 1, 1
1 Woche	16, 12, 10	10 Wochen	0, 0, 0
2 Wochen	10, 12, 10	12 Wochen	0, 0, 0
3 Wochen	8, 12, 10	5 Monate	0, 0, 0
4 Wochen	4, 2, 4	7 Monate	0, 0, 0
6 Wochen	2, 3, 3	12 Monate	0, 0, 0

daß von einem Alter von 10 Wochen ab die mitotische Aktivität praktisch gleich Null ist. In Wirklichkeit ist sie nicht völlig erloschen, aber nur in der Größenordnung von 0,05 pro mille, so daß man in der Leber erwachsener Tiere mehrere 100 000 Zellen zählen muß, um eine Zelle im Teilungsstadium zu finden. T e i r verwendete zwei Monate und 12 Monate alte Ratten zur Austestung und prüfte an ihnen die Wirkung der Leberzellen von zwei Wochen alten Ratten. Gegenüber den Durchschnittsprozentzahlen dem Lebensalter entsprechend ergibt sich eine eindeutige Steigerung der Mitosezahl in den Empfängerorganen nach 48 Stunden.

Wurde Leber von 12 Monate alten Ratten zur Injektion verwendet, so war kein Effekt festzustellen, d. h. nur die junge Leber erwies sich als wirksam (s. Tabelle 2). Erhitzen der Lebersuspensionen auf 60 oder 100° führte zum Verlust der stimulierenden Wirkung.

Tabelle 2: Wirkung von Leberzellinjektionen

Empfängertier	Leber von 2 Wochen alten Ratten		Leber von 12 Monate alten Ratten	
	2 Monate	12 Monate	2 Monate	12 Monate
0,02 mg	13	2	0	0
0,1 mg	5	6	1	0
0,4 mg	3	2	0	2
3 mg	5	31	0	0
24 mg	10	9	0	2
188 mg	8	12	0	0

Gleichartige Versuche sind von Teir an anderen Organen durchgeführt worden; z. B. untersuchte er den Einfluß von Zellsuspensionen aus der Haut von Neugeborenen auf die Mitosehäufigkeit in der Haut von 6 Wochen alten Ratten und fand auch hier eine Mitoseanregung. Untersuchungen gleicher Art hat Teir mit der Tränendrüse und mit der Schleimhaut des Magens durchgeführt. Aus der Zusammenfassung dieser Versuche mit gleichartigen Ergebnissen zeigt sich weiter die Spezifität, daß die stärksten oder ausschließliche Effekte nur erhalten werden, wenn korrespondierende Organzellen injiziert werden. Diese Ergebnisse demonstrieren ganz im Sinne von Niehans eine spezifische Antwort eines korrespondierenden Organs auf die Injektion von Zellen.

Im letzten Jahrzehnt sind Methoden entwickelt worden, mit deren Hilfe man aus Zellen bisher nur morphologisch charakterisierte Teile isolieren kann. Nach früheren, weniger bekannten Pionierarbeiten von Behrens in Deutschland und Bensley in Amerika sind diese Methoden insbesondere von Biochemikern für biochemische Zwecke gefördert worden [5]. Durch mechanische Zerstörung der Zelle und anschließende Fraktionierung dieses sogenannten Homogenisates durch Zentrifugierung können Zellkerne und unstrukturiertes Zellplasma mit allen niedermolekularen Inhaltsstoffen und weiterhin strukturierte Bestandteile des Plasmas, die Mitochondrien und die unter der Sichtbarkeitsgrenze des Mikroskops liegenden Mikrosomen, isoliert werden. Durch weitere Eingriffe können auch die Zellkerne zerstört und aus ihnen Chromosomen oder Chromosomenmaterial isoliert werden. Es ist ein eigentümliches Gefühl, wenn wir diese Dinge, die wir bisher von der Morphologie nur als Teile des Zellganzen kannten, als weißes Pulver in Flaschen sehen, als Produkte, die nun weiterer chemischer Bearbeitung oder anderer Verwendung zur Verfügung stehen. Das Interesse der Biochemie an diesen Methoden bestand in der Lokalisierung von bestimmten Fermenten und Stoffwechselsystemen in diesen Zellorganellen, und wenn diese unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen hergestellt werden, lassen sich mit ihnen noch bestimmte Teilprozesse des Gesamtzellstoffwechsels durchführen. So konnten Le Page und Schneider zeigen, daß der Abbau der Kohlenhydrate zur Brenztraubensäure und Milchsäure, d. h. die Glykolyse, im unstrukturierten Zellplasma vor sich geht, während die Verbrennung zu CO_2 und Wasser, d. h. die Atmung, weitgehend in den Mitochondrien lokalisiert ist. Der Zellkern besitzt keines dieser Stoffwechselsysteme, enthält aber andere wichtige Teile des Gesamtzellstoffwechsels, analog die Mikrosomen. Den bisherigen chemischen Methoden der Zellfraktionierung muß die neue, eben beschriebene Fraktionierung mit physikalischen Methoden gegenübergestellt werden. Da im folgenden auch von der Bedeutung dieser Zellfraktionen für die Analyse der Beeinflussung des Zellwachstums, insbesondere von den Mitochondrien, die Rede sein wird, erscheint es begründet, in einem kurzen Zeitrafferfilm das Verhalten dieser Zellorganellen in der lebenden Zelle zu demonstrieren. Der Film läßt erkennen, wie in jedem Zellbestandteil in der lebenden Zelle ein ständiger Formwandel vorhanden ist und wie innerhalb des Lebenscyclus einer Zelle bei ihrem Heranwachsen und ihrer Teilung diese Systeme sich ständig verändern, so daß wir in Einzelbildern nur einen Augenblickszustand wiedergeben können. Diese Demonstration erscheint mir gerade im Hinblick auf die Frage der Vermehrung und Bildung der Mitochondrien wichtig, die entgegen einigen Behauptungen nicht außerhalb der Zelle stattfindet, sondern durch Massenzunahme und Teilung dieser Gebilde und vielleicht durch Größenzunahme von unterhalb der Sichtbarkeitsgrenze liegenden Strukturen vor sich geht. Als Träger wichtiger Stoffwechselsysteme ist das Gesamtleben einer Zelle, wie von allen Zellteilen, so auch von den Mitochondrien abhängig und ihre Anwesenheit und Funktionsfähigkeit für die Zellstabilität und Zellfunktion von entscheidender Bedeutung. Von morphologischen wie von biochemischen Kriterien her ist die Kern-Plasma-Mitochondrien-Relation ein wesentliches Zellcharakteristikum [6].

Woraus bestehen nun Mitochondrien einerseits, Chromosomen andererseits? Mitochondrien enthalten Nucleinsäuren, und zwar nur Hefe-, also Ribo-nucleinsäure, Proteine und reichlich Lipoide; sie sind also als Liponucleoproteide anzusehen. Die Zusammensetzung des Kernmaterials ist qualitativ ähnlich, nur ist hier außer Ribonucleinsäure auch die Thymonucleinsäure vorhanden. Von diesen Komponenten sind die Proteine zumeist spezifische Apofermente, also die hochmolekularen Eiweißanteile eines Fermentes, das durch den Zutritt eines niedermolekularen Cofermentes zum voll. wirksamen Gesamtferment wird. In den letzten Jahrzehnten hat man weiterhin erkannt, daß mit dem Begriff „Nucleinsäure“ ebenso wie mit dem Begriff „Proteine“ eine Summe einzelner spezifischer Nucleinsäuren bzw. Proteine zusammengefaßt wird. Bisher haben sich nur auf dem Gebiet der Mikroorganismen Auswirkungen solcher spezifischen Nucleinsäuren nachweisen lassen, die sich in einer Eigenschaftsausprägung durch Übertragung dokumentieren. Es können also Mikroorganismen mit einer fehlenden Eigenschaft durch Zusatz von Nucleinsäuren oder Nucleoproteiden aus einem anderen Mikroorganismus diese Eigenschaft gewinnen [7]. Grundsätzlich müssen wir diese Möglichkeit auch bei Warmblüterzellen zur Diskussion stellen, sie ist bisher nicht nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen worden. Bei der Einwirkung solcher strukturierten Zellbestandteile können diese Bestandteile natürlich selbst wieder von besonderer Bedeutung sein. Untersuchungen von Dulaney [8]

und Malmgren [9] haben serologisch Spezifitäten der Mitochondrien verschiedener Herkunft aufgezeigt. Es ließ sich neben der Artherkunft auch eine Organspezifität feststellen (vgl. Tabelle 3 und 4). Hierin würde also ein weiteres Moment dafür liegen, daß auch heterologe Zellen organspezifische Wirkungen zeigen können.

Tabelle 3: Komplementbindungs-Reaktion von Mitochondrien aus Mäuse- und Meerschweinchenleber

Antiserum zu Mitochondrien von	Mitochondrienantigen	Antigenverdünnung				
		1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32
Meerschweinchen	Meerschweinchen	++++	++++	++++	0	0
	Maus	++++	0	0	0	0
Maus	Meerschweinchen	++++	+++	0	0	0
	Maus	++++	++++	++++	+++	0

Mit der Entwicklung der Methoden der Isolierung der einzelnen Zellbestandteile ergibt sich zwangsläufig die Frage, wie diese nun ihrerseits bei der Einführung in einen Organismus Zellfunktionen und Zellwachstum beeinflussen können. Wenn wir uns vor Augen halten, daß diese Methoden erst in dem letzten Jahrzehnt ausgearbeitet worden sind, so ist es nicht verwunderlich,

Tabelle 4: Komplementbindungs-Reaktion von Mitochondrien aus Mäuse-Niere und Leber

Antiserum zu Mitochondrien von	Mitochondrienantigen	Antigenverdünnung			
		1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16
Mäuseleber	Leber	++++	+++	0	0
	Niere	0	0	0	0
Mäuseniere	Leber	0	0	0	0
	Niere	++++	+++	0	0

daß eine breitere Untersuchung dieser Frage bisher noch nicht durchgeführt worden ist. Der erste, der Versuche dieser Art durchgeführt hat, ist Marshak [10] in USA. Er arbeitete mit regenerierender Rattenleber und konnte zeigen, daß die Injektion von Chromatin aus Rattenleber das Wachstum und die Teilung der Leberzellen noch beschleunigte. Durch Verwendung von mit radioaktivem Phosphat markiertem Chromatin konnte er weiterhin zeigen, daß dieses injizierte Material in den Chromosomen der Leberzellen enthalten war. Hier dokumentiert sich also eine spezifische Beeinflussung, Wachstumsförderung und Stoffaufnahme durch Injektion eines nach physikalischen Methoden isolierten Zellbestandteils. Gleichartige Ergebnisse erhielten wir in unseren Untersuchungen an Tumorzellen [11]. Injiziert man in Tiere mit dem Ascitestumor das Homogenisat von Tumorzellen oder Fraktionen desselben, so ergibt sich eine eindeutige Steigerung der Mitoseaktivität, und von den Fraktionen erweist sich die Mitochondrienfraktion als wirksam, nicht aber die Kernfraktion und das unstrukturierte Plasma. Zertrümmert man die Zellkerne noch weiter, so erweisen sich auch diese als mitoseanregend (s. Tabelle 5). Aus diesen Beispielen ist also zu ersehen, daß wir Effekte, die denen entsprechen, die mit ganzen Zellen erhalten worden sind, auch mit Zellbestandteilen erhalten können.

Tabelle 5: Prozentzahl der Mitosen im Mäuse-Ascites-Tumor nach Injektion von Mitochondrien und Kerntrümmern

Mitochondrien		Kerntrümmer	
vor	nach	vor	nach
1.3	9.2	2.2	9.3
1.4	7.2	2.1	8.9
2.1	7.0	1.9	8.7
2.0	6.9	5.5	7.5
2.5	6.9	1.1	7.3
2.2	6.2	1.7	6.5
3.1	6.1	0.7	6.3
1.8	5.4	0.8	4.7
2.6	4.9	2.2	4.7
2.6	4.7	2.5	4.4

Zur Klärung der Frage, ob überhaupt und welche Zellbestandteile in andere Zellen übergehen, kann man (wie Marshak) von der Methode der radioaktiv markierten Zellen Gebrauch machen. Wir fanden, daß die Herstellung stark markierter normaler Organe möglich ist dadurch, daß man trächtige oder säugende Tiere mit dem Isotop behandelt und die Organe der Jungtiere verwenden kann. Die Implantation derartiger, mit radioaktivem Phosphat markierter Organe in erwachsene Tiere kann nun zur Untersuchung der Verteilung des Isotops im Empfängerorganismus dienen. Wurde radioaktiv markiertes Hirn, Herz, Leber, Niere und vergleichsweise radioaktives Phosphat in erwachsene Tiere gebracht, so ließ sich die spezifische Aktivität der korrespondierenden und anderen Organe untersuchen. Eine Spezifität müßte sich in der Steigerung der Aktivität im Vergleich zum anorganischen Phosphat ausdrücken. Während bei Herz, Leber und Niere diese Aufnahmesteigerung nicht klar erkenntlich ist, zeigt sich bei Hirn eine Erhöhung der Aufnahme um 200%, bei Niere eine längere Verweildauer der in Form von markierter Niere zugeführten Aktivität. Da die markierten Zellen zwangsläufig eine Reihe von allen Zellen gemeinsamen Verbindungen besitzen, in denen markiertes Phosphat enthalten ist, überlagert die Aufnahme derartiger Verbindungen eine Aufnahme spezifischerer Verbindungen. Durch Anwendung markierter Mitochondrien und von markiertem Kernmaterial aus normalen Zellen konnten wir auch die Aufnahme dieses Materials in normalen Organen nachweisen. Durch Vergleich mit Lipoiden und Nucleinsäuren aus markierten Zellen mit Mitochondrien und Kernfragmenten ließ sich einmal zeigen, daß die Aufnahmegeschwindigkeit der Mitochondrien und Kernfragmente der der Nucleinsäure nahesteht, die wesentlich geringer als die von anorganischem Phosphat und Lipoiden ist. Weiterhin zeigte sich, daß der Übergang von Phosphat in die Zellkerne am schnellsten nach Zufuhr von Mitochondrien, Kernfragmenten und Nucleinsäuren verläuft, während er mit anorganischem Phosphat und Lipoiden langsamer vor sich geht. Hierin kann man Anhaltspunkte dafür sehen,

daß die Nucleinsäuren der Zellen sicher eine wichtige Rolle auch bei der Zellulartherapie spielen. In Form von Nucleoproteiden sind sie in den Mitochondrien enthalten und nach deren serologischer Spezifität würden sie auch für die Deutung einer Organspezifität in Betracht kommen. Bei der Herstellung von Frischzellen oder von Trockenzellen erscheint daher die schonende Behandlung und Konservierung der Zellen notwendig.

Wir haben daher einige Untersuchungen zu der Frage durchgeführt, ob Trockenzellen, chemisch gesehen, mit Frischzellen vergleichbar sind. Nach dem Gefriertrocknungsverfahren hergestellte Trockenzellen sind zwar morphologisch noch diagnostizierbar, aber nach der Explantation in vitro erweisen sie sich als nicht lebendig und wachstumsfähig. Falls es sich bei der therapeutischen Wirkung der Trockenzellen um eine Wirkung besonderer spezifischer Inhaltsstoffe oder Zellstrukturen handeln sollte, wäre bei ihrer Herstellung zu berücksichtigen, daß keine Änderungen im chemischen Sinne in den Zellen vor sich gehen. Als Indikator hierfür haben wir die sehr labilen Triphosphate der Nucleoside gewählt, die man aus lebenden Zellen gewinnen kann, wenn man diese nach der Entnahme aus dem Tier sehr schnell abkühlt und extrahiert. Die Nucleosidtriphosphate lassen sich im Chromatogramm im Extrakt von Leber nach schonender und schneller Aufarbeitung nachweisen. Chromatogramme von handelsüblichen Trockenzellen zeigen an, daß in diesen die Tri- und Diphosphate stark abgenommen haben. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein dieser Verbindungen stellt keinen Indikator für die Vitalität der Zellen dar, es gibt uns nur einen Indikator dafür, welche Stoffwechselprozesse schon abgelaufen sind, bis die Zellen in den Zustand der Konservierung gebracht sind. Um zu zeigen, daß nur die Zeitspanne der Entnahme aus dem Tier für den Abbau dieser Verbindung entscheidend ist, haben wir Leber nach der Entnahme in kürzest möglicher Frist der Gefriertrocknung unterworfen und konnten hier anschließend im Extrakt noch einen Erhalt dieser sehr labilen Verbindungen feststellen. In Schweineleber, die auf dem Schlachthof erst 22 Minuten nach der Tötung des Tieres entnommen und gekühlt werden konnte, fanden sich keine Triphosphate mehr vor. Auch bei der Verwendung von Frischzellen geht also ein Abbau dieser labilen und leicht spaltbaren Verbindungen schon innerhalb weniger Minuten vor sich. Wenn Zellen unmittelbar nach der Entnahme stark abgekühlt und sofort dem Gefriertrocknungsverfahren unterworfen werden, so ist es möglich, auch den chemischen Zustand, der in der lebenden Zelle vorlag, in der Form der getrockneten Zelle aufrecht zu erhalten. Über die bisher technisch begrenzten Möglichkeiten mit Hilfe der Gewebezüchtung Frischzellen steril zu züchten s. [12].

Ich darf zum Schluß noch auf die Frage der Wirkung von Zellinjektionen auf Tumoren eingehen. Wir haben auf dem Krebsgebiet zwei Dinge zu unterscheiden, die Entstehung von Krebs und das Wachstum von entstandenem Krebs. Niehans [1] empfiehlt, die Zellular-Therapie zur Vorbeugung gegen Krebs anzuwenden, und es wäre sehr dankenswert, wenn er sein Material einer statistischen Auswertung zugänglich machen würde, um zu sehen, ob tatsächlich sich eine Minderung der Krebshäufigkeit ergibt. Die zweite Frage der Beeinflussung eines bestehenden Tumors kann bisher wohl von klinischen Beobachtungen nicht beantwortet werden. Vereinzelte Beschreibungen erwähnen eine palliative Wirkung auf den Gesamtzustand der Patienten, ohne daß das Tumorwachstum dadurch aufgehalten worden wäre. Von Niehans wird speziell das Prostata-Carcinom durch Injektion von Testeszellen behandelt und diese Wirkung wohl mit Recht als eine indirekte Wirkung angesehen.

Wir haben in experimentellen Untersuchungen keine tumorhemmende Wirkung irgendeiner Zellart bisher feststellen können und fanden weiterhin, daß auch Zellfraktionen normaler Zellen eine fördernde Wirkung auf das Tumorwachstum ausüben, ebenso wie die Fraktionen von Tumorzellen. Ich möchte hervorheben, daß wir auch von Zellarten, die aus verschiedenen Gründen als antiblastisch bezeichnet werden, wie Milz, Dünndarm und Herzmuskel, keine tumorhemmende Wirkung gesehen haben.

Es erscheint gerechtfertigt, hier einen anderen Gesichtspunkt zu erwähnen, den wir in den letzten Jahren untersucht haben [13]. Wenn wir Tumorzellen durch irgendeinen physikalischen oder chemischen Eingriff außerhalb des Organismus abtöten, so daß diese Zellen nach der Übertragung auf einen lebenden Organismus keine Tumoren mehr bilden, so kann dieser Zelltod durch Störung oder Schädigung irgendeines wichtigen Teilsystems der Zelle erfolgt sein. Hierdurch kann entweder die Zelle als Ganzes unvollständig und daher nicht mehr lebensfähig sein; es können aber auch in dieser toten Zelle sich Systeme gebildet haben, deren Anwesenheit das Zelleben insgesamt nicht mehr möglich machen. Bei der systematischen Prüfung der Zellbestandteile von abgetöteten Zellen fanden wir, daß es je nach Art der Abtötung verschiedene Möglichkeiten gibt, nämlich daß sie 1. keine hemmende Wirkung auf einen wachsenden Tumor entfalten, 2. so toxisch auf den Gesamtorganismus wirken, daß eine Anwendung hierdurch begrenzt ist und 3., daß es schließlich Fälle gibt, in denen bei relativ geringer Toxizität die Zelltrümmer tumorhemmend wirken. Der letztere Fall ließ sich durch die Anwendung von Zelltrümmern aus mit Stickstoff-Lost behandelten Tumorzellen demonstrieren. Wurden Tumorzellen mit Stickstoff-Lost außerhalb des Organismus behandelt und das einwirkende Agens wieder entfernt, so erwiesen sich diese behandelten Zellen als nicht mehr virulent. Wurden sie dann homogenisiert und in Kern-, Mitochondrien- und Plasmafraktion zerlegt, so erweist sich die Kernfraktion als unwirksam, die Plasmafraktion als sehr toxisch, aber die Mitochondrienfraktion als wenig toxisch und stark tumorhemmend. Während die Zellular-Therapie durch Injektion von Zellen Wachstumsförderungen erzielt, muß es bei der Einwirkung auf Tumoren sich ja darum handeln, das Gegenteil zu bewirken, und demgemäß müßten wir dem pathologischen Wachstum gegenüber mit abgewandelten, abgetöteten Zellen arbeiten. In diesem Gegenpol der Zellular-Therapie erscheinen mir neue Möglichkeiten der Tumor-Therapie zu liegen.

Die Problematik der Zellular-Therapie ist in ihren Grundlagen so weitgehend, daß zur Bearbeitung dieser Frage für die Wissenschaft Jahrzehnte an Arbeit benötigt werden. Wenn wir bedenken, daß die allgemeine Biologie uns die Frage nach der Entstehung differenzierter Zellen, nach dem Unterschied zwischen differenzierten Zellen nicht beantworten kann, wie kann dann

die Frage nach der wechselseitigen Beeinflussung differenzierter Zellen beantwortet werden?

Ich konnte in meinem Vortrag nur einige Punkte aufzeigen, in denen sich die Wechselwirkung von Zellen dokumentiert und mußte hierbei viele Fragen außer Diskussion lassen. Insgesamt können wir sagen, daß Anhaltspunkte für eine Berechtigung der Zellular-Therapie gegeben sind. Ob aber der Anspruch der Zellular-Therapie so weit gehen kann, wie er aus ihrer Empirie heraus erhoben wird, kann heute nicht beantwortet werden; ebenso nicht die Frage, ob in allen Fällen die Zellen durch strukturierte Zellbestandteile ersetzt werden können oder ob Zellextrakte oder andere Organpräparationen gleiche Effekte geben würden. Über die Grenzen dieser Therapie kann auch nur die Klinik Antwort geben, und ich glaube, daß erst die Zusammenfassung der klinischen Erfahrungen mit denen der experimentellen Forschung uns ein Urteil über den Anwendungsbereich dieser Methodik geben kann.

Literatur

[1] Niehans P.: Die Zellulartherapie. Urban & Schwarzenberg, München 1954
[2] Lorenz u. Mitarb.: Journ. National Cancer Institute *12*, 197 (1951); *13*, 73 (1952); *14*, 955 (1954)
[3] Hilfinger u. Ferguson: Amer. Journ. Path. *27*, 675 (1951) Kaplan u. Mitarb.: Journ. National Cancer Institute *14*, 303 (1953)
[4] Teir u. Mitarb.: Exp. Cell Research *5*, 500 (1954); Acta Pathol. Microbiol. Scand. *25*, 45 (1948); *27*, 645 (1950); *30*, 2 (1952); Ann. Chir. Gyn. Fenniae *40*, 51, 61 (1951)
[5] Schneider u. Hogeboom: Cancer Research *11*, 1 (1951)
[6] Lettré H. u. Lettré R.: Naturwissenschaften *40*, 203 (1953); Wiener Mediz. Wochenschr. *103*, 627 (1953); Strahlentherapie *92*, 5 (1953)
[7] Avery, MacLeod u. McCarty: Journ. Exp. Medicine *79*, 137 (1944); Ephrussi-Taylor: Exp. Cell Research *2*, 589 (1951); *6*, 94 (1954).
[8] Dulaney u. Mitarb.: Cancer Research *9*, 217 (1949)
[9] Malmgren u. Bennison: Journ. National Cancer Institute *11*, 301 (1950)
[10] Marshak u. Walker: Science *101*, 94 (1945); Amer. Journ. Physiology *143*, 226 (1945)
[11] Lettré u. Mitarb.: Z. f. Krebsforschg. *57*, 121, 345, 661 (1950-51); *59*, 64, 538 (1953); *60*, 80 (1954) u. im Druck; Naturwiss. *37*, 335 (1950); *38*, 119 (1951); *40*, 25 (1953); *41*, 122, 144 (1954)
[12] Lettré H. u. Lettré R.: Mediz. Klinik *49*, 1033 (1954)
[13] Lettré: Naturwiss. *41*, 188 (1954)

Anschrift des Verfassers:
Institut f. exp. Krebsforschung, Heidelberg

Die Zellulartherapie

Von Dr. med. P. NIEHANS, La Tour de Peilz/Schweiz

Nachdem ich nun über 5000 Zellinjektionen gemacht habe und die Resultate von 23 Jahren überblicken kann, möchte ich Ihnen kurz die Entstehung der Zellular-Therapie bekanntgeben und einige Erfahrungstatsachen mitteilen.

Jede Zellinjektion ist im Grunde eine tausendfache Transplantation, und dabei sind die in den Muskel eingespritzten Zellen, wie die Erfahrung gezeigt hat, viel wirksamer als eine Organ-Überpflanzung.

Ich beginne daher mit einem kurzen Rückblick auf die Keimdrüsen-Überpflanzungen von Tier auf Tier. Die Versuche von Hunter 1762 und von Berthold 1849 sind bekannt. Von 1911—1928 wurden Keimdrüsen-Übertragungen systematisch als Grundlagen-Forschung ausgeführt durch[1])

Harms	auf alte	Hunde
Steinach	„ „	Meerschweinchen
Champy	„ „	Batraceen
Pézard	„ „	Vögel
Voronoff	„ „	Widder
Romeis	„ „	Ratten
Courier	„ „	Fische
Kolb	„ „	Ziegen
Reis	„ „	Reptilien
Aron	„ „	Amphibien
Kustria	„ „	Katzen
Hobday	„ „	Eber
Runge	„ „	Pferde
Grunert	„ „	Kühe
Kohan	„ „	Hennen
Raitsits	„ „	Affen

Alle diese Forscher melden eine auffallende und lang andauernde Revitalisation alter Tiere. Berühmt wurde Sands Verjüngungs-Erfolg am Jagdhund „Treff" und Peter Schmidts Operation am senilen Pudel „Bärchen".

Nun gingen die Chirurgen dazu über, Keimdrüsen vom Tier auf den Menschen zu überpflanzen. Pioniere[2]) auf diesem Gebiet waren: Bondet (Paris), Cochez (Algier), Dartignes (Paris), Dupny de Frenelle (Paris), Durante (Rom), Frugoni (Florenz), Lattisbey (Alexandrien), Le Gattelier (Paris), Marro (Turin), Parade (Neustadt), Pettinari (Mailand), Prat (Nizza), Sabit (Konstantinopel), Schleier (Wien), Schönbauer (Wien), Spiur (Buenos-Aires), Steinach (Wien), Thorek (Chicago), Tuffier (Paris), Valverde (Rio de Janeiro), Voronoff (Paris).

Ich habe vor Jahren über 1000 Drüsen-Transplantationen ausgeführt, und zwar

ab 1927: Hypophysen-Vorderlappen von Kälbern auf menschliche Zwerge; Resultat: ein Längenwachstum bis zu 32 cm,

ab 1928: Hypophysen-Vorderlappen von Schafen bei primärer Amenorrhoe mit gutem und bleibendem Erfolg,

ab 1929: Hypophysen-Hinterlappen mit Hypophysenstiel bei Diabetes insipidus; der Durst verschwand und die Diurese wurde normal,

ab 1929: Nebennieren bei Polyarthritis, wieder mit gutem Erfolg. Wenn ich nicht irre, waren diese Versuche erstmalig. —

Parallel zu den operativen Versuchen der Chirurgen folgten die Internisten dem Beispiel von Brown Séquard und machten subcutane Injektionen von Drüsen-Preßsäften oder gaben pulverisierte Drüsen per os. Bald stellte die Industrie gereinigte und auch künstliche Hormone zur Injektion her und schließlich Hormon-Kristalle zur Implantation. Sehr ermutigend waren diese Anfänge sicher nicht, aber jeder Anfang ist schwer.

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 2. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

[1]) In chronologischer Reihenfolge.
[2]) In alphabetischer Reihenfolge.